

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-277318

(P2004-277318A)

(43) 公開日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/58	C07D 211/58	4C054
A61K 31/4545	A61K 31/4545	4C063
A61K 31/5377	A61K 31/5377	4C086
A61P 1/00	A61P 1/00	
A61P 1/10	A61P 1/10	

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-69326 (P2003-69326)	(71) 出願人	000002912
(22) 出願日	平成15年3月14日 (2003.3.14)		大日本製薬株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
		(74) 代理人	100124637
			弁理士 松尾 まゆみ
		(72) 発明者	賀登 志朗
			大阪府堺市家原寺町2丁目6番18号
		(72) 発明者	山崎 宏
			大阪府吹田市青葉丘北18番10-619号
		(72) 発明者	広川 美穂
			奈良県生駒市緑ヶ丘2266番47号
		(72) 発明者	菅 陽子
			大阪府吹田市垂水町3丁目33番9号

最終頁に続く

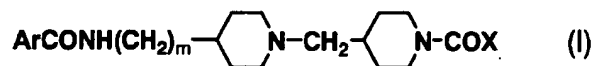
(54) 【発明の名称】 1- (1-置換カルボニル-4-ピペリジニルメチル) ピペリジン誘導体およびそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 セロトニン4受容体に対して強力な親和性を示し、消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用な化合物の提供。

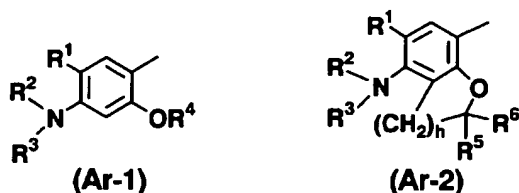
【解決手段】 下記式 (I) で表される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【化1】



【式中、Arは下記式 (Ar-1) または (Ar-2)】

【化2】



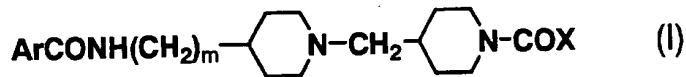
(式中、R¹ はハロゲン原子を意味し、R² は水素原子等を意味し、R³ は水素原子等を

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

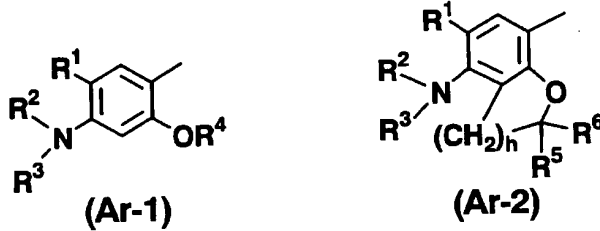
下記一般式 (I) で表される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【化 1】



[式中、Ar は下記式 (Ar-1) または (Ar-2)]

【化 2】



(式中、R¹ はハロゲン原子を意味し、R² は水素原子または低級アルキル基を意味し、R³ は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を意味し、R⁴ は水素原子または低級アルキル基を意味し、R⁵ および R⁶ は同一または異なって、それぞれ水素原子または低級アルキル基を意味し、h は 1、2 または 3 を意味する。) を意味し、X は低級アルケニル基、シクロアルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルケニル (低級) アルキル基または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}$ (式中、A はハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、窒素原子に低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基が結合していてもよいカルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、不飽和の単環もしくは 2 環性のヘテロ環または飽和の単環性ヘテロ環を意味し、ここにおいて飽和の単環性ヘテロ環内に窒素原子が存在して環内の炭素原子とカルボニル基が結合する場合には、窒素原子が低級アルキル基または低級アルカノイル基で置換されていてもよい。) を意味し、m は 0 または 1 を意味する。ただし、m が 0 の場合、X が低級アルケニル基である場合を除く。]

【請求項 2】

式 (Ar-1) において、R¹ が塩素原子または臭素原子であり、R⁴ が低級アルキル基であるか、式 (Ar-2) において、R¹ が塩素原子または臭素原子であり、R⁵ および R⁶ が同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基である請求項 1 記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【請求項 3】

X が低級アルキニル基、シクロアルケニル (低級) アルキル基または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}^1$ (式中、A¹ はシクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルコキシ基、不飽和の単環もしくは 2 環性のヘテロ環または飽和の単環ヘテロ環を意味し、ここにおいて飽和の単環ヘテロ環内に窒素原子が存在して環内の炭素原子とカルボニル基が結合する場合には窒素原子が低級アルキル基または低級アルカノイル基で置換されていてもよい。) である請求項 2 記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【請求項 4】

X が低級アルキニル基である請求項 3 記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【請求項 5】

m が 0 である請求項 4 記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【請求項 6】

Ar が式 (Ar-1) である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理

10

20

30

40

50

的に許容される酸付加塩。

【請求項 7】

A_r が式 (A_r-2) である請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【請求項 8】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を含有する医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とするセロトニン 4 受容体作動薬。

10

【請求項 10】

請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする消化管運動促進薬または消化管機能改善薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、セロトニン 4 受容体（以下、5-HT₄ 受容体と称することもある）に対する強力な作動（アゴニスト）作用を有する新規な 1-（1-置換カルボニル-4-ピペリジニルメチル）ピペリジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

20

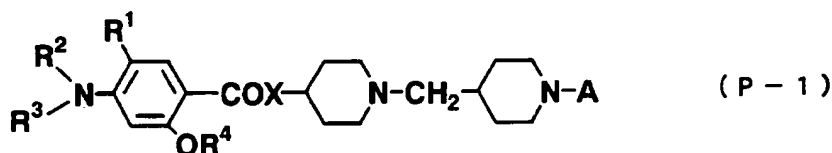
【従来の技術】

下記特許文献 1 には、1-（1-置換-4-ピペリジニルメチル）-4-アミノ又はヒドロキシピペリジン誘導体と 4-アミノ-5-ハロゲノ-2-アルコキシ安息香酸とアミド又はエステル結合を形成した、下記式（P-1）で表される 1-（1-置換-4-ピペリジニルメチル）-4-ピペリジニルベンズアミド又はエステル誘導体が選択的な 5-HT₄ 受容体アゴニスト作用を示し、消化器系諸疾患等の予防及び治療のための医薬として有用であることが開示されている。

【0003】

【化 3】

30



【0004】

【式中、R¹ はハロゲン原子を意味し、R² は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R³ は水素原子、低級アルキル基等を意味し、R⁴ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、

X は -NH- 又は -O- を意味し、

40

A は下記式 (A-1)、(A-2) 又は (A-3) で表される基を意味する。

【0005】

【化 4】



【0006】

（式中、p は 0、1、2、3、4 又は 5 を意味し、R⁷ は水素原子、低級アルキル基等を意味し、R⁸ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R⁹ は低級アルコキシ基等を意味する。）

50

【0007】

【化5】



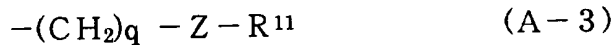
【0008】

(式中、 R^{10} は置換されていてもよいフェニル(低級)アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、飽和された単環もしくは2環性のヘテロ環、シクロアルキル基、低級アルケニル基、トリフルオロメチル基、ヘテロアリールで置換された低級アルキル基等を意味する。)

10

【0009】

【化6】



【0010】

(式中、 q は0、1、2、3又は4を意味し、 Z は $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-$ を意味し、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基等を意味する。但し、(1) q が0のとき、 Z は $-\text{CH}_2-$ である等。]

20

【0011】

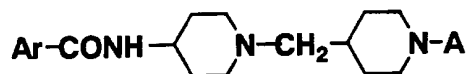
後記に示す本発明の化合物はピペリジン環の1位に結合している(1-置換-4-ピペリジニルメチル)基の1位置換基が異なる点で、下記特許文献1に記載の上記化合物と明らかに異なる。

【0012】

また、下記特許文献2には、下記式で表される化合物等が選択的に5-HT₄受容体に対しアゴニスト作用を有し、消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用であることが記載されている。

【0013】

【化7】

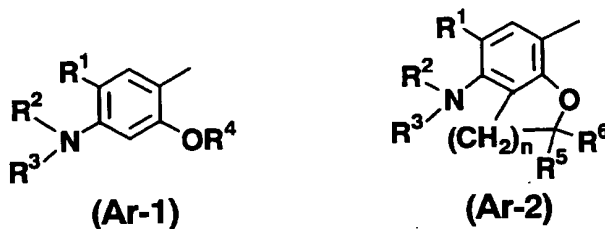


30

[式中、 Ar は下記式(Ar-1)または(Ar-2)を意味し、 A は $-\text{Z}-\text{N}(\text{Q}^1)$ (Q^2)等を意味する。個々の置換基の定義は省略。]

【0014】

【化8】



40

【0015】

後記に示す本発明の化合物はピペリジン環の1位に結合している(1-置換-4-ピペリジニルメチル)基の1位置換基が異なる点で、下記特許文献2に記載の上記化合物と明らかに異なる。

【0016】

近年、広く臨床で使用されている消化管運動促進薬または消化管機能改善薬であるメトク

50

ロプラミド〔4-アミノ-5-クロロ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-メトキシベンズアミド〕の消化管運動促進作用に關与するセロトニン受容体の研究から近年サブタイプである5-HT₄受容体が見出された。その後、メトクロプラミドやシサプリド〔シス-4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド〕のようなベンズアミド誘導体の消化管運動促進作用は、下記非特許文献1及び非特許文献2において記載されているように5-HT₄受容体を刺激することに起る事が明らかとなった。

【0017】

【特許文献1】

特開2000-80081号公報

10

【特許文献2】

■際公開第99/55674号パンフレット

【非特許文献1】

DOUGLAS, A. CRAIG 著, 他1名, 「J. Pharmacol. Exp. Ther」, 米■, 1990年, Vol. 252, p. 1378-1386

【非特許文献1】

N. YOSHIDA 著, 他3名, 「J. Pharmacol. Exp. Ther」, 米■, 1991年, Vol. 257, p. 781-787

【0018】

【発明が解決しようとする課題】

20

従って、消化管に広く分布する5-HT₄受容体を刺激する化合物は消化管の運動を促進することが期待される。しかし、メトクロプラミドやシサプリドは5-HT₄受容体アゴニスト作用に加えて、副作用の一因となるドーパミンD₂受容体拮抗作用を示すことから、この作用に基づく中枢抑制作用が現れ、さらに、心臓への重篤な副作用が臨床の場で認められたシサプリドは、大きな問題となった。一方、社会生活の複雑化、高齢化社会の到来等により消化器系不定愁訴に苦しむ患者が増加する傾向にあることから副作用の少ない優れた消化管運動促進薬または消化管機能改善薬の開発が強く望まれている。

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、5-HT₄受容体に作用する1-(1-置換-4-ピペリジニルメチル)ピペリジン誘導体について鋭意研究を重ねた結果、ピペリジン環の4位において直接またはメチレン鎖を介して4-アミノ-5-ハロゲノ-2-アルコキシベンズアミドまたは4-アミノ-5-ハロゲノ-2, 3-ジヒドロ[b]フラン-7-カルボキサミドを形成し、更に請求項1記載の一般式(I)におけるXが、二重結合または三重結合の置換基を有することを構造上の特徴とし、1位に1-(1-置換カルボニル-4-ピペリジニルメチル)基を有する本願発明に属する化合物群が5-HT₄受容体に対して強力なアゴニスト活性を示し、優れた消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用であることを見出した。さらに強い排便誘発作用を示す化合物を見い出すべく、1-(1-置換カルボニル-4-ピペリジニルメチル)ピペリジン誘導体の1位置換基として二重結合または三重結合が存在する化合物について鋭意検討したところ、特に三重結合を有する化合物が、強い5-HT₄受容体アゴニスト活性を有し、かつ排便誘発作用も強いことを見出し、本発明を為すに至った。

30

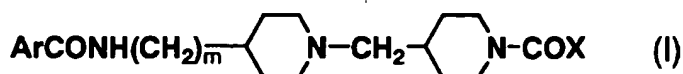
40

【0019】

本発明によれば、下記一般式(I)で表される1-(1-置換カルボニル-4-ピペリジニルメチル)ピペリジン誘導体およびその生理的に許容される酸付加塩、

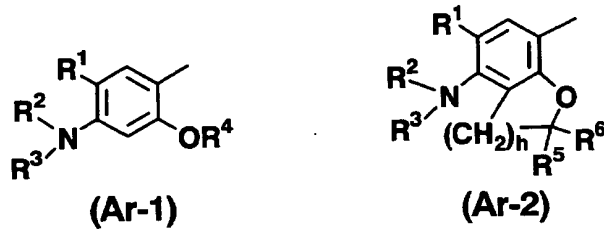
【0020】

【化9】



[式中、Arは下記式(Ar-1)または(Ar-2)]

【化10】



(式中、 R^1 はハロゲン原子を意味し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を意味し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を意味し、 R^4 は水素原子または低級アルキル基を意味し、 R^5 および R^6 は同一または異なって、それぞれ水素原子または低級アルキル基を意味し、 h は1、2または3を意味する。)を意味し、
Xは低級アルケニル基、シクロアルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルケニル(低級)アルキル基または $-CH=CH-A$ で表される基(式中、Aはハロゲン原子、低級アルコシカルボニル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、窒素原子が低級アルキル基または置換されていてもよいフェニルが結合していてもよいカルバモイル基、低級アルカノイル基、置換されていてもよいフェニルカルボニル基、低級アルコキシ基、不飽和の単環もしくは2環性のヘテロ環または飽和の単環性ヘテロ環を意味し、ここにおいて飽和の単環ヘテロ環内に窒素原子が存在して環内の炭素原子とカルボニル基が結合する場合には窒素原子が低級アルキル基または低級アルカノイル基で置換されていてもよい。)を意味し、 m は0または1を意味する。ただし、 m が0の場合、Xが低級アルケニル基を除く。]、ならびに式(1)で表される化合物を含有する医薬組成物が提供される。

【0021】

式(1)の化合物の生理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、コハク酸等の有機酸塩が挙げられる。

【0022】

式(1)の化合物およびその生理的に許容される酸付加塩は、水和物または溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物および/または溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

【0023】

式(1)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、従って、式(1)の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。また、場合によっては1個所以上の幾何異性体が存在し得、これらの異性体も本発明の化合物に包含される。

【0024】

本明細書における用語を以下に説明する。

【0025】

低級アルキル基または低級アルキル部分は、特に断らない限り炭素数1~6の飽和炭化水素を意味し、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。

【0026】

「低級アルキル基」の具体例として、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。

【0027】

「シクロアルキル基」とは、炭素数3~8を環状の環式飽和炭化水素基を意味し、例えば

10

20

30

40

50

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

【0028】

「低級アルケニル基」とは、炭素数2～6の直鎖状または分枝鎖状のいずれかでもよく、二重結合が少なくとも1ヶ所存在する不飽和炭化水素基を意味し、例えばビニル、1-または2-メチルビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-または3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1, 3-ペンタジエニル及び1, 5-ヘキサジエニルが挙げられる。

【0029】

「シクロアルケニル基」とは、炭素数5～7の二重結合が少なくとも1ヶ所存在する環式不飽和炭化水素基を意味し、例えば1-、2-または3-シクロペンテニル、1-、2-または3-シクロヘキセニル、1-、2-、3-または4-シクロヘプテニルが挙げられる。特に炭素数が5または6のものが好ましい。

【0030】

「低級アルキニル基」とは、炭素数2～6の直鎖状または分枝鎖状のいずれかでもよく、三重結合が少なくとも1ヶ所存在する不飽和炭化水素基を意味し、例えばエチニル、1-または2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニルおよび1-、2-、3-または4-ペンチニルが挙げられる。

【0031】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味するが、 R^1 においては塩素原子または臭素原子が好ましく、特に塩素原子が好ましい。

【0032】

「低級アルコキシ基」とは、アルキル部分が炭素数1～6の飽和炭化水素基が酸素原子と直接結合した置換基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

【0033】

「低級アルカノイル基」とは、炭素数1～5の直鎖または分枝鎖のものを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイルがその具体例として挙げられる。

【0034】

「低級アルコキシカルボニル基」とは、低級アルコキシ部分が炭素数1～6を有するものを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルがその具体例として挙げられる。

【0035】

「置換されてもよいフェニル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、トリフルオロメチル、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、シアノおよびニトロから選ばれる1個～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を意味し、例えば、フェニル；2-、3-または4-クロロフェニル；2-、3-または4-ブロモフェニル；2-、3-または4-フルオロフェニル；2, 4-ジクロロフェニル；2, 4-ジブロモフェニル；2, 4-ジフルオロフェニル；2-、3-または4-メチルフェニル；2-、3-または4-メトキシフェニル；4-トリフルオロメチルフェニル；2-、3-または4-アミノフェニル；4-メチルアミノフェニル；2-、3-または4-ジメチルアミノフェニル；2-、3-または4-シアノフェニル；2-、3-または4-ニトロフェニルが挙げられる。

【0036】

「置換されていてもよいフェニルカルボニル基」の具体例としては、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-ブロモベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、2, 3-ジクロロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-ジメチルアミノベンゾイル、2-シアノベンゾイル、3-ニトロベンゾイルなどが挙げられる。

【0037】

「不飽和の単環もしくは2環性のヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子を少なくとも1個含む5員環～7員環の複素環を意味し、具体例として、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、インドール、ベンゾイソキサゾール、キノリンなどの環が挙げられる。

【0038】

「飽和の単環性ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子を少なくとも1個含む4員環～7員環の複素環を意味し、具体例として、アゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ヘキサヒドロアゼピンなどの環が挙げられる。

10

【0039】

本発明の化合物のうちで好適なものとしては、式(Ar-1)において、R¹が塩素原子または臭素原子であり、R⁴が低級アルキル基であるか、式(Ar-2)において、R¹が塩素原子または臭素原子であり、R⁵およびR⁶が同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基であり、X及びmが前掲で定義したものと同一化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0040】

さらに好適な化合物としては、式(I)において、Xが低級アルキニル基または-CH=CH-A¹で表される基(式中、A¹はシクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、低級アルコキシ基、不飽和の単環もしくは2環性のヘテロ環または飽和の単環ヘテロ環を意味し、ここにおいて飽和の単環ヘテロ環内に窒素原子が存在して環内の炭素原子とカルボニル基が結合する場合には窒素原子が低級アルキル基または低級アルカノイル基で置換されていてもよい)であり、Ar及びmが上記好適な化合物のところで定義したものと同一化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

20

【0041】

前記に示したさらに好適な化合物としては下記化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が好ましい。

【0042】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[トランス-3-(4-ピペリジニル)アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド。

30

【0043】

特に好適な化合物としては、Xが低級アルキニル基であり、Ar及びmが上記好適な化合物のところで定義したものと同一化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0044】

本発明の化合物においては、式(I)において、Arが式(Ar-1)で表される基であり、ArにおいてR¹、R²、R³及びR⁴が上記好適な化合物のところで定義したものと同一であり、X及びmが上記好適な化合物のところで定義したものと同一化合物またはその生理的に許容される酸付加塩がより一層好ましい。

40

【0045】

前記に示したArが式(Ar-1)の場合における特に好適な化合物に含まれる具体的な化合物は、下記化合物またはその生理的に許容される酸付加塩である。

【0046】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(2-プロピノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0047】

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド、

【0048】

50

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド、
【0049】

4-アミノ-5-ブromo-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、
【0050】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(2-ペンチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、
【0051】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(3-ペンチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、
【0052】 10

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(2-ヘキシノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、及び
【0053】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(5-ヘキシノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド。
【0054】

本発明の化合物においては、式(1)において、Arが式(Ar-2)で表される基であり、ArにおいてR¹、R²、R³、R⁵及びR⁶が上記好適な化合物のところで定義したものと同じであり、X及びmが上記好適な化合物のところで定義したものと化合物またはその生理的に許容される酸付加塩がより一層好ましい。 20

【0055】

前記に示したArが式(Ar-2)の場合における特に好適な化合物に含まれる具体的な化合物は、下記化合物またはその生理的に許容される酸付加塩である。

【0056】

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド、及び

【0057】

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニルメチル]-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド。 30

【0058】

前記一層好ましい化合物の中でさらに好適な化合物としては、mが0である化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0059】

最も好適な化合物としては、下記の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0060】

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド。 40

【0061】

式(1)の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

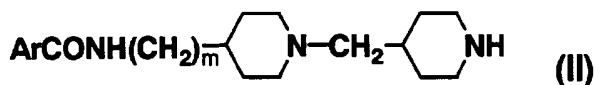
【0062】

製法(a)

式(1)で表される基である化合物は、下記式(11)、

【0063】

【化11】



【0064】

(式中、Arは前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物に、下記式(III)

【0065】

【化12】



10

【0066】

(式中、Xは前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物またはその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0067】

式(III)の化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp-ニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステルなどが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

20

【0068】

式(III)の化合物自体を用いる場合には、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下に反応させることができる。縮合剤として1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

30

40

【0069】

式(II)の化合物と式(III)の化合物またはその反応性誘導体との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

【0070】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム

50

、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(11)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。

【0071】

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

【0072】

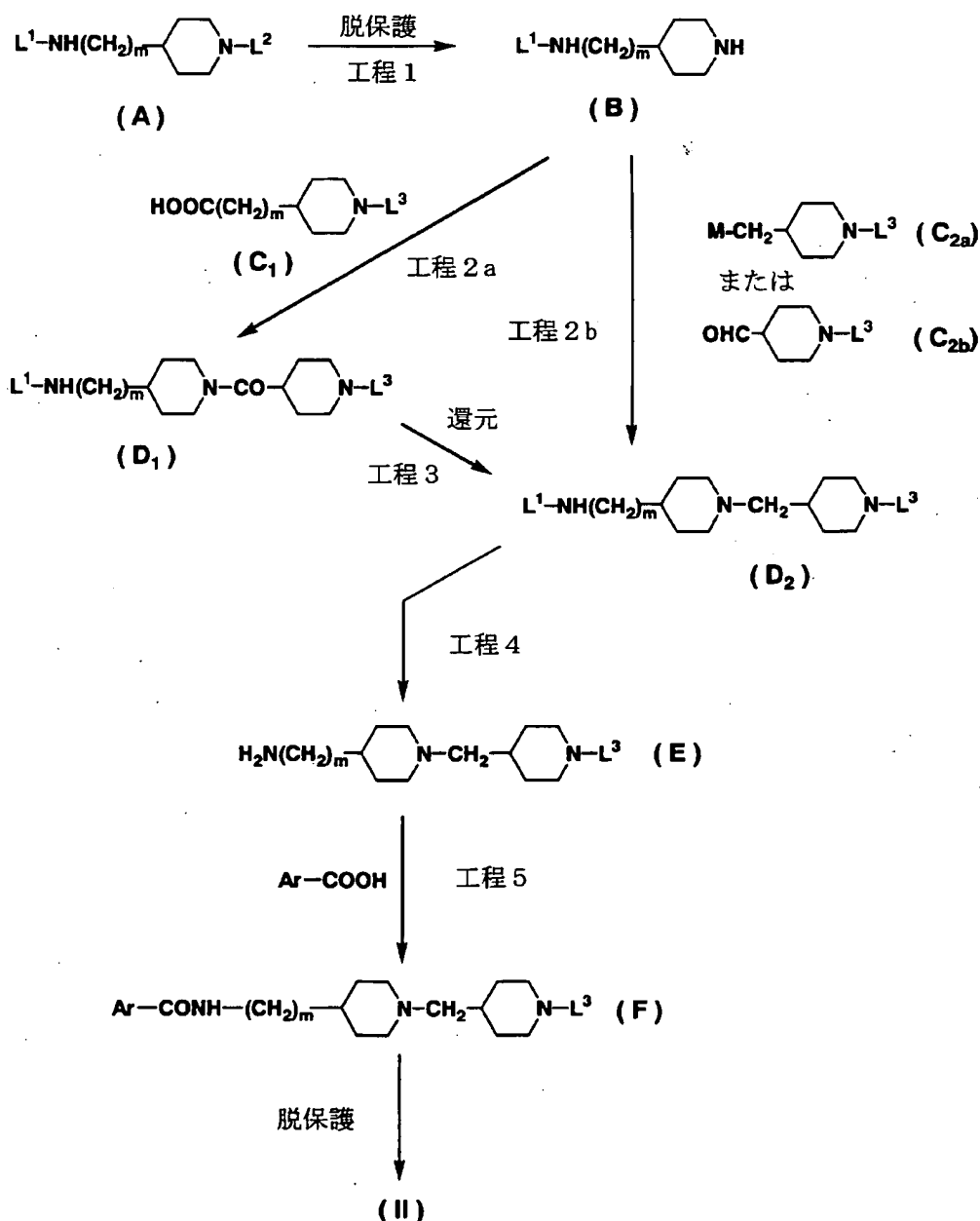
以下に、中間体である式(11)の化合物の製造法について説明する。

【0073】

式(11)の化合物は、例えば下記(化13)および(化14)で示される方法により製造することができる。

【0074】

【化13】



10

20

30

40

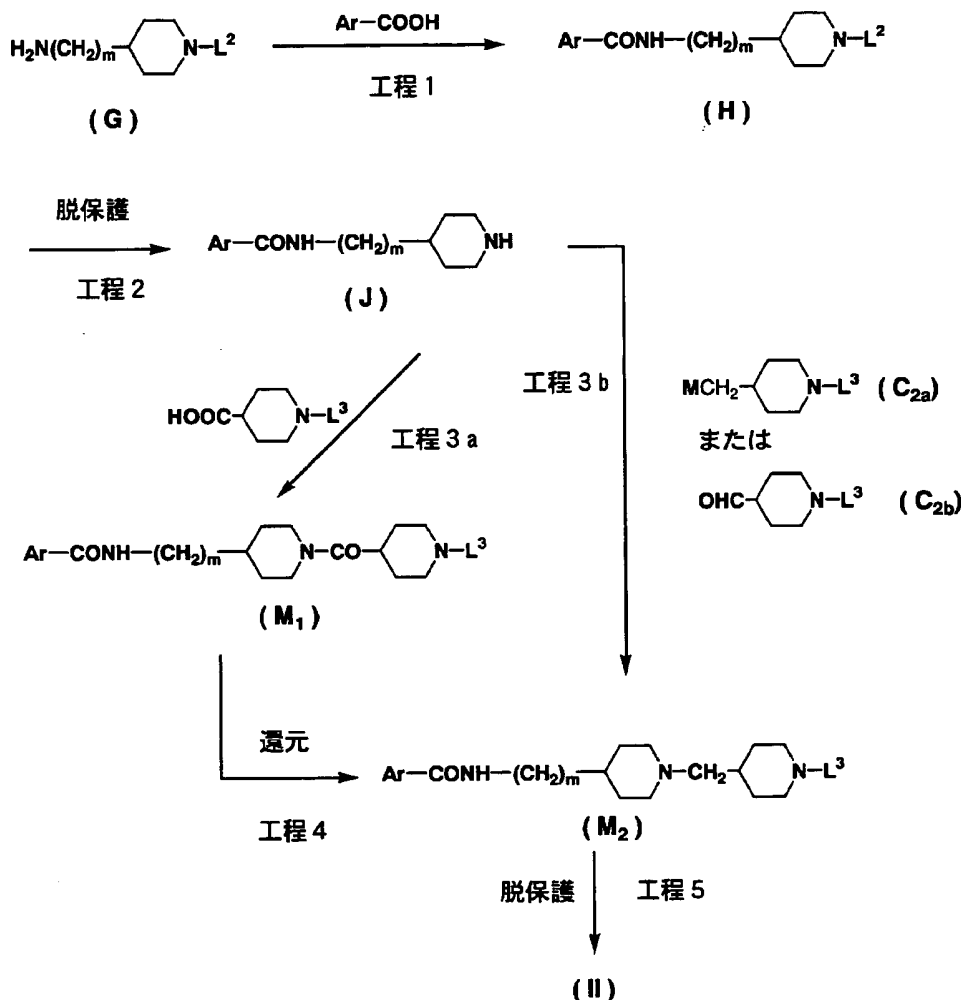
50

【0075】

(式中、 L^1 、 L^2 および L^3 は保護基を意味するが、 L^1 と L^2 および L^1 と L^3 はそれぞれ異なる条件で脱保護される保護基であり、 M はアルコールの反応性エステル残基を意味し、 Ar は前掲とおなじものを意味する。)

【0076】

【化14】



【0077】

(式中、 Ar 、 L^2 、 L^3 、 M および m は前掲と同じものを意味する。)

【0078】

脱保護反応:

(化13) と (化14) において、 L^2 および L^3 で表される保護基とは、加水分解または加水素分解により脱離し得る保護基を意味し、加水分解により脱離し得る保護基としては、例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が挙げられ、加水素分解により脱離し得る保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニル基、ベンジルスルホニル基等が挙げられる。

【0079】

加水分解による脱保護は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性または

塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約0℃～150℃である。

【0080】

また、加水素分解による脱保護は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素またはギ酸アンモニウムやシクロヘキセン等の水素供与体存在下で反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応温度は通常約0℃～約80℃であり、常圧または加圧下に行われる。

【0081】

一方、 L^1 で表される保護基としては、上記 L^2 および L^3 で挙げられた保護基を用いることができるが、 L^1 と L^2 は異なった条件で脱保護される保護基であり、また L^1 と L^3 も同様に異なった条件で脱保護される保護基である。

【0082】

還元反応:

上記(化13)の工程3および(化14)の工程4の還元反応は適当な還元剤を用いて溶媒中に行われる。即ち、本反応で使用する還元剤としては、例えばジボラン、水素化アルミニウムリチウムおよびそのアルコキシ錯体または遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンあるいはカルボン酸(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。本還元反応はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類、トルエン、クロロホルム、塩化メチレンのような溶媒中で行われ、用いる還元剤の種類により適宜選択される。反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0℃～約160℃であるが、約10℃～80℃が好ましい。

【0083】

アルキル化反応:

上記(化13)の工程2bおよび(化14)の工程3bにおける式(C_{2a})の化合物を用いるアルキル化は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられる。

【0084】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、アルキル化の基質となるアミンの過剰量で兼ねることも可能である。

【0085】

記号Mで表されるアルコールの反応性エステル残基としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ

基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリースルホニルオキシ基が挙げられるが、ハロゲン原子、特に塩素および臭素、またはメタンスルホニルオキシおよびp-トルエンスルホニルオキシが好ましい。

【0086】

Mが塩素または臭素であるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加すると反応は円滑に進行する。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃～約200℃、好ましくは約20℃～約150℃である。

【0087】

また、上記(化13)の工程2bおよび(化14)の工程3bにおける式(C_{2b})の化合物を用いる還元アルキル化は、触媒量の酸の存在下、二酸化白金を触媒とした接触還元、或いはピリジンボラン、トリエチルボランのようなボラン錯体または水素化シアノホウ素ナトリウム存在下に行われる。使用する溶媒は、上記の式(C_{2a})の化合物を用いるアルキル化で使用される溶媒が用いられる。使用される酸としてはp-トルエンスルホン酸などが用いられる。反応温度は、通常約0℃～約100℃、好ましくは約20℃～約80℃である。

【0088】

アミド化反応：

上記(化13)の工程2aおよび工程5並びに(化14)の工程1および工程3aにおけるアミド化反応は、後記製法(d)に記載の方法を用いて行うことができる。上記工程で用いられるAr-COOHで表される化合物は、例えば特開平11-209347号公報、特開平11-217372号公報および特開平11-228541号公報に記載の方法により製造することができる。

【0089】

一方、式(III)の化合物は市販されているか、或いは公知の方法により製造することができる。

【0090】

製法(b)

式(I)の化合物は、下記式(IV)

【0091】

【化15】



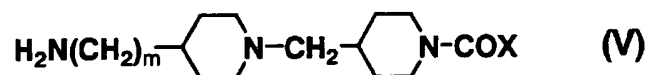
【0092】

(式中、Arは前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物またはその反応性誘導体と、下記式(V)

【0093】

【化16】



【0094】

(式中、Xまたはmは前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0095】

式(IV)の化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp-ニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、

10

20

30

40

50

8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステルなどが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

【0096】

式(I V)の化合物自体を用いる場合には、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下に反応させることができる。縮合剤として1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

【0097】

式(I V)の化合物またはその反応性誘導体と式(V)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられる。

【0098】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(V)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。

【0099】

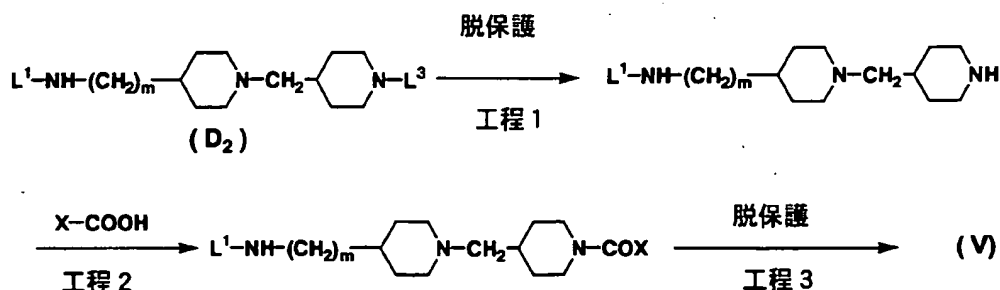
反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

【0100】

式(V)の化合物は、例えば下記(化17)で示される方法により製造することができる。

【0101】

【化17】



10

20

30

40

50

【0102】

(式中、 L^1 、 L^3 、Xおよびmは前掲と同じものを意味する。)

上記(化17)の工程2は、前記製法(a)に記載の方法を用い、また工程1および工程3は前述の脱保護反応を用いて行うことができる。

【0103】

(D₂)の化合物は、後記参考例1に示す方法により製造することができる。

【0104】

上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈澱等の常法により単離、精製される。

【0105】

式(I)の化合物は、原料化合物の選定、反応・処理条件等により、遊離塩基または酸付加塩の形で得られる。酸付加塩は、常法、例えば炭酸アルカリ、水酸化アルカリのような塩基で処理することにより、遊離塩基に変えることができる。一方、遊離塩基は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

【0106】

以下に、本発明の代表的な化合物の薬理作用についての試験結果を示す。

【0107】

試験例1：セロトニン4(5-HT₄)受容体結合試験

5-HT₄受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Grossmanらの方法[B
r
i
t
i
s
h
J.
P
h
a
r
m
a
c
o
l.
,
1
9
9
3,
1
0
9,
6
1
8参照]に準拠して行った。

【0108】

Std-Hartley系モルモット(体重300~400g)を断頭後、速やかに脳を取り出し、線条体を分離した。得られた組織に15倍量のヘ pes(He pes)緩衝液(50mM、pH 7.4、4℃)を加え、テフロン(登録商標)ホモジナイザーでホモジナイズし、48,000 x g(4℃)で15分間遠心分離した。得られた沈渣に、ヘ pes緩衝液を組織の湿重量30mgに対し1mlの割合で加えて懸濁し、受容体サンプルとした。

【0109】

アッセイチューブには、0.1nMの[³H]-GR113808(化学名:[1-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチル]-4-ピペリジニル]メチル 1-メチルインドール-3-カルボキシレート)、受容体サンプル、および試験化合物または30μMセロトニンを含むヘ pes緩衝液(50mM、pH 7.4、4℃)1mlを37℃で30分間インキュベーションした。反応の停止は、0.1%ポリエチレンジアミンに1時間浸しておいたワットマンGF/Bフィルター上にブランデルセルハーベスターを用いて急速濾過を行い、氷冷した50mM Tris-HCl(pH 7.7)4mlで3回洗浄することにより行った。フィルター上の放射活性は、ACSIISシンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0110】

[³H]-GR113808の全結合量から非特異的結合を引いた特異的結合に対する試験化合物の阻害率から50%阻害濃度(IC₅₀)を求めた。結果を表1に示す。

【0111】

【表1】

表1 セロトニン4(5-HT₄)受容体結合試験

試験化合物	IC ₅₀ (nM)	試験化合物	IC ₅₀ (nM)
1*	8.71	29	1.80
2	6.51	30	12.18
11	2.76	31	4.38
16	1.82	34	6.51
17	0.81	37	7.61
21	3.42	40	0.59
23	4.67	46	1.03
26	8.78	51	0.50
28	7.18	シサプリド	23.0

10

20

【0112】

*：実施例1の化合物（フマル酸塩）を意味する（以下、実施例番号の化合物のフマル酸塩を意味する。）。

【0113】

試験例2：マウス排便試験

S t d - d d y系雄性マウス（体重25～30g）を使用し、実験開始まで餌と水は自由に摂取させた。

【0114】

マウス1群25匹を5グループに分け、絶食ケージ内に移し、約1時間新しい環境に順応させた。各グループ5匹のマウスをそれぞれ絶食ケージに移し、約1時間新しい環境に順応させた。0.5%トラガント液に懸濁した試験化合物を経口投与し、30、60、120分後にそれぞれ便の重量を測定した。結果を表2に示す。

30

【0115】

効力判断は対照群と試験化合物との間でDunnett検定により処理した。

－：作用なし

＋：中程度促進（ $p < 0.05$ ）

++：著明促進（ $p < 0.01$ ）

【0116】

【表2】

表2 マウス排便試験

試験化合物	Dose (mg/kg)	効果	試験化合物	Dose (mg/kg)	効果
1*	1.0	++	28	1.0	++
2	1.0	++	30	1.0	++
2	0.3	++	30	0.3	++
11	1.0	++	34	1.0	++
16	1.0	+	40	1.0	++
21	1.0	++	46	1.0	++
23	1.0	++	46	0.3	++
26	1.0	++	51	1.0	++

10

【0117】

*：実施例1の化合物のフマル酸塩を意味する（以下、実施例番号の化合物のフマル酸塩を意味する。）。

20

【0118】

上記試験から明らかなように、式（I）で表される本発明の化合物は5-HT₄受容体に対して強力な親和性を示し、更に動物実験における経口投与で強い排便促進作用等の消化管運動促進作用を有するので、5-HT₄受容体作動薬として5-HT₄受容体の刺激が欠乏したことに起因する疾患または障害の治療および予防に用いることができる。具体的には、消化器系疾患の過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、モルヒネや抗精神病薬等の薬剤誘発による便秘の治療および予防に、また、急・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃神経症、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、胃切除後症候群、偽性腸閉塞などの消化器系疾患の治療および予防、ならびにこれらの消化器系疾患および胃・十二指腸潰瘍、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患などの疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、暖気等の治療および予防に用いることができる。さらに、中枢神経系疾患（精神分裂病、うつ病、記憶障害、不安など）や泌尿器系疾患（尿路閉塞、前立腺肥大などによる排尿障害）の治療および予防にも用いることができる。このように、本発明の化合物は、上記の各種疾患、特に消化器系疾患や上記の各種疾患の治療に伴う種々の消化器機能異常の治療および予防に用いることができるので、消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として特に有用である。殊に下記に示す実施例30の化合物は、心臓への影響もほとんどないことを確認しており、特に好ましい化合物である。

30

【0119】

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド。

40

【0120】

その投与経路としては、経口投与、非経口投与或いは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01～30mg/kg/日、好ましくは0.05～10mg/kg/日の範囲である。

【0121】

式（I）の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩は上記の如き医薬用途に使用する場合、通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ式（I）で表される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、イノシトール

50

、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、ソルビトール、シクロデキストリン、デンプン、部分アルファー化デンプン、■糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、水、プロピレングリコール、エタノール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、ベンジルアルコール、グルタミン酸、グリシン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

10

【0122】

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、経鼻剤、舌下剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式(1)の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

20

【0123】

これらの製剤は、式(1)の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を0.01%以上、好ましくは0.1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてもよい。

【0124】

【実施例】

以下に参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等を用いることで行った。

【0125】

また、以下の参考例および実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

30

【0126】

[置換基]

Me : メチル基、
Et : エチル基、
Pr : プロピル基、
^cPr : シクロプロピル基、
Ph : フェニル基。

【0127】

[再結晶溶媒]

E : エタノール、
M : メタノール、
IP : イソプロパノール、
EA : 酢酸エチル、
DIPE : ジイソプロピルエーテル。

40

【0128】

[¹H-NMR]

s : 単一線、
d : 二重線、

50

t : 三重線、
 q : 四重線、
 d d : 二個の二重線、
 d t : 二個の三重線、
 t d : 三個の二重線、
 m : 多重線、
 b r . s : 幅広い一重線、
 b r . d : 幅広い二重線、
 b r . t : 幅広い三重線、
 J : 結合定数。

10

【0129】

参考例1:

1-[(1-ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの製造:

【0130】

(1) 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン95gのクロロホルム600ml溶液に、二炭酸ジtert-ブチル109gのクロロホルム600ml溶液を氷冷下で滴下した。室温で5時間攪拌後、反応液を水で2回および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣に石油エーテルを加え、不溶物を濾取し、これを乾燥して1-ベンジル-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン136gを固体として得た。

20

【0131】

(2) 上記生成物70gとエタノール600mlとの溶液に、10%パラジウム炭素5gを加え、常圧下40℃で接触還元を行った。理論量の水素を吸収した後、触媒を濾去し、濾液のエタノールを減圧で留去して4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン48.6gを固体として得た。融点 155~158℃

【0132】

(3) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジンカルボン酸26gの塩化メチレン200ml溶液に、塩化チオニル14.4mlを室温下で滴下した。1時間加熱還流した後、溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧で留去した。残渣に塩化メチレン400mlを加えた後、氷冷下で上記生成物の4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン20gおよびトリエチルアミン27mlの混合物を加えた。室温で4時間攪拌後、反応液を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して1-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルカルボニル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン39gを固体として得た。融点 150~152℃(酢酸エチルから再結晶)

30

【0133】

(4) 上記生成物16.5gのテトラヒドロフラン170ml懸濁液に、氷冷下で1Mボラン・テトラヒドロフラン錯体-テトラヒドロフラン溶液100mlを滴下後、室温で13時間攪拌した。反応液にメタノール100mlを滴下し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出・精製して目的物13gを固体として得た。融点 130~132℃(酢酸エチルから再結晶)

40

【0134】

参考例2:

4-アミノ-1-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルメチル)ピペリジンの製造:

【0135】

50

1- (1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン 7.8 g のエタノール 30 ml 溶液に、氷冷下で 30% 塩酸エタノール溶液 15 ml を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶かし、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して■的物 6.0 g を油状物として得た。

【0136】

参考例 3:

トランス- [1- (tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル] アクリル酸の製造:

10

【0137】

(1) ニペコチン酸 20 g、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 93 ml、ジエチルエーテル 30 ml の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル 33.8 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。10% クエン酸水溶液で液性を pH 4 に調節し、析出した■体を減圧下濾取した。得られた■体を水、続いてジエチルエーテル洗浄後、乾燥して 1- (tert-ブトキシカルボニル) ニペコチン酸 34.2 g を得た。

【0138】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.46 (9H, s), 1.49 (1H, m), 1.56-1.8 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.8 (1H, m), 3.04 (1H, br. s), 3.9 (1H, m), 4.11 (1H, br. s).

20

【0139】

(2) 上記生成物 2.5 g、N, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 1.06 g、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート 4.82 g、塩化メチレン 50 ml の混合物にトリエチルアミン 2.21 g を室温で滴下し、終了後さらに一晚攪拌を続けた。反応液を水、10% クエン酸水溶液、水、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/酢酸エチル = 3/1) で精製すると 1- (tert-ブトキシカルボニル)-N-メトキシ-N-メチル-3-ピペリジニルカルボキサミドが無色油状物として 3.0 g 得られた。

30

【0140】

(3) 上記生成物 3.0 g の無水テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に、氷冷攪拌下で水素化リチウムアルミニウム 0.42 g を少しずつ加えた。同温度で 2 時間攪拌を続けた後、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を少量ずつ滴下して過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した。上澄みを濾過し、不溶物をテトラヒドロフランで洗浄後、合わせたテトラヒドロフランを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。約半分量の溶媒を減圧留去し、氷冷下、(カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン 3.84 g を加えた後、混合物を室温下 16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/酢酸エチル = 100/1) で精製するとトランス- [1- (tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル] アクリル酸エチルが淡黄色の油状物として 3.1 g 得られた。

40

【0141】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 1.25-1.58 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.91 (1H, dt, J = 4.0 Hz, 13.0 Hz), 4.00 (1H, br. s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.87 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 15.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 15.8 Hz).

50

【0142】

(4) 上記生成物 3.0 g、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 6.35 ml、エタノール 5 ml の混合物を 2 時間加熱還流した。室温に冷後、エタノールを減圧留去し、得られた水溶液をジエチルエーテルで 2 回洗浄した。液性をクエン酸水溶液で pH 3~4 にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して目的物を白色固体として 2.4 g 得た。

【0143】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.46 (9H, s), 1.3-1.8 (3H, m), 1.88 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.55-2.95 (2H, m), 3.90 (2H, m), 5.89 (1H, dd, J=10.4 Hz, 15.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J=6.6 Hz, 15.8 Hz)。

【0144】

参考例 4 :

トランス- [1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル] アクリル酸の製造 :

【0145】

(1) 参考例 3 (1) において、ニペコチン酸の代わりにイソニペコチン酸を用い、参考例 3 (1) と同様に反応・処理して 1-(tert-ブトキシカルボニル) イソニペコチン酸を得た。

【0146】

(2~4) 上記生成物を参考例 3 (2~4) と同様に反応・処理して目的物を得た。

【0147】

参考例 5 :

トランス-(3-テトラヒドロフラン-1-イル) アクリル酸の製造 :

【0148】

(1) 参考例 3 (2) において、1-(tert-ブトキシカルボニル) ニペコチン酸の代わりにテトラヒドロフラン-3-カルボン酸を用い、参考例 3 (2) と同様に反応・処理して N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキサミドを得た。

【0149】

(2, 3) 上記生成物を参考例 3 (3, 4) と同様に反応・処理して目的物を得た。

【0150】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.82 (1H, m), 2.12 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.57 (1H, dd, J=7.0 Hz, 8.6 Hz), 3.80-3.99 (3H, m), 5.89 (1H, dd, J=0.5 Hz, 15.5 Hz), 7.0 (1H, dd, J=8.7 Hz, 15.5 Hz)。

【0151】

参考例 6 :

トランス-(1-メチル-4-ピペリジニル) アクリル酸の製造 :

【0152】

(1) イソニペコチン酸エチル 10 g、パラホルムアルデヒド 3.8 g、メタノール 200 ml の混合物中に、水素化ホウ素ナトリウム 4.8 g を室温攪拌下少しずつ加えた。室温で 24 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に 20% 炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣は、塩基性シリカゲルを用いてクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム) で精製し、淡黄色油状物の 1-メチル-4-ピペリジニルカルボン酸メチルを 6.9 g 得た。

【0153】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.68-2.05 (6H, m)

, 2.26 (3H, s), 2.27 (1H, m), 2.73-2.91 (2H, m), 3.68 (3H, s).

【0154】

(2) 上記生成物10gのテトラヒドロフラン10ml溶液中に、-70℃で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0モルトルエン溶液25.4mlを滴下した後、同温度でさらに1.5時間攪拌した。-70℃でメタノール10mlを滴下し、反応液の温度を室温まで昇温後、50%炭酸カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒の約半量を減圧留去した後、氷冷却下(tert-ブトキシカルボニルメチル)トルフェニルホスホラン4.8gを加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=20/1)で精製するとトランス-1-メチル-4-ピペリジニル)アクリル酸tert-ブチルが無色油状物として2.4g得られた。

10

【0155】

¹H-NMRスペクトル(CDCI₃, δppm): 1.48 (9H, s), 1.51 (1H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 1.96 (2H, td, J=2.4 Hz, 6.5 Hz), 1.97-2.15 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.82-2.92 (2H, m), 5.72 (1H, dd, J=1.0 Hz, 15.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.8 Hz, 15.8 Hz).

【0156】

20

(3) 上記生成物1.06gの塩化メチレン10ml溶液にトリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にトルエンを加え、再度溶媒を減圧留去すると目的物のトリフルオロ酢酸塩が淡黄色油状物として1.34g得られた。

【0157】

参考例7:

トランス-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-モルホリニル]アクリル酸の製造:

【0158】

(1) 4-ベンジル-2-モルホリンカルボン酸エチル3.2gのエタノール35ml溶液に水酸化パラジウム0.3gを加え、中圧下(2.5kgf/cm²)接触還元を行った。理論量の水素の吸収後、触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣に二炭酸ジ-tert-ブチル2.8g、塩化メチレン30mlを加え、室温下で2時間攪拌した。反応液を水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-モルホリンカルボン酸エチルを淡黄色油状物として3.3g得た。

30

【0159】

¹H-NMRスペクトル(CDCI₃, δppm): 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 3.08 (1H, dd, J=3.5 Hz, 10.5 Hz), 3.12 (1H, dd, J=3.5 Hz, 10.5 Hz), 3.75 (1H, td, J=2.5 Hz, 11.5 Hz), 3.77 (1H, m), 4.02 (1H, dt, J=3.0 Hz, 11.5 Hz), 4.05 (1H, br. s), 4.07 (1H, dd, J=3.0 Hz, 9.7 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.0 Hz).

40

【0160】

(2) 上記生成物1.0gのテトラヒドロフラン15ml溶液に-75℃で水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0モルトルエン溶液7.7mlを滴下した後、同温度で1.5時間攪拌した。-75℃でメタノール5mlを滴下し、反応液の温度を-5℃まで昇温後、5%クエン酸水溶液を滴下した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒の約半量を減圧留去した後、氷冷却下(カルベトキシメチレン)トルフェニルホスホラン1.34gを加え、室温で1

50

6時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／酢酸エチル＝20／1）で精製するとトランスー[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-モルホリニル]アクリル酸エチルが無色油状物として1.0g得られた。

【0161】

¹H-NMRスペクトル(CDC1₃, δ ppm): 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.47 (9H, s), 2.69 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.7-4.15 (4H, m), 4.22 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.11 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.82 (1H, dd, J=4.2 Hz, 15.9 Hz).

10

【0162】

(3) 上記生成物0.96g、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液2.0ml、エタノール1mlの混合液を1.5時間加熱還流した。室温に冷後、反応液をジエチルエーテルで2回洗浄後、液性をクエン酸でpH3~4にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して目的物を白色固体として0.65g得た。

【0163】

¹H-NMRスペクトル(CDC1₃, δ ppm): 1.48 (9H, s), 2.69 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.78-4.17 (4H, m), 6.14 (1H, dd, J=1.65 Hz, 15.8 Hz), 6.92 (1H, dd, J=3.95 Hz, 15.8 Hz), 9.90 (1H, br. s).

20

【0164】

参考例8:

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニルメチル]ベンズアミドの製造:

【0165】

(1) ピペリジン-4-メタノール5gのイソプロパノール25ml溶液中に氷冷却下二炭酸ジ-tert-ブチル9.95gのイソプロパノール25ml溶液を滴下し、室温で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をヘキサンから結晶化し、得られた結晶を濾取、乾燥すると1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-メタノールが8.1g得られた。

30

【0166】

(2) 上記生成物2.2g、4-ジメチルアミノピリジン0.06g、トリエチルアミン1.5gの塩化メチレン15ml溶液中に塩化p-トルエンスルホニル2.1gを内温約20℃を保ちつつ少しずつ加えた。室温下17時間攪拌した後、反応液を水、クエン酸水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、オイル状の残渣はtert-ブチルメチルエーテル／ヘキサンから結晶化を行い、得られた結晶を濾取、乾燥すると1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(p-トルエンスルホニルオキシ)メチル]ピペリジンが2.8g得られた。

40

【0167】

(3) 上記生成物10g、アジ化ナトリウム5.3g、ジメチルホルムアミド50mlの混合物を70℃で3.5時間加熱攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して4-アジドメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを6.2g淡黄色油状物として得た。

【0168】

(4) 上記生成物6.2gのエタノール100ml溶液に10%パラジウム炭素1.3gを加え、室温下常圧で3時間接触還元を行った。触媒を濾去、濾液の溶媒を減圧留去して

50

4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを5.5g灰白色油状物として得た。

【0169】

(5) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸4.0gのテトラヒドロフラン60ml懸濁液にN,N'-カルボニルジイミダゾール3.6gを室温攪拌下加えた。室温で2.5時間攪拌後、上記生成物5.5gのテトラヒドロフラン20ml溶液を滴下し、そのまま一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム/メタノール=99.5/0.5）で精製して4-アミノ-N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを4.1g黄色アモルファス■体として得た。

10

【0170】

(6) 上記生成物4.7gの塩化メチレン40ml溶液に0℃でトリフルオロ酢酸10mlを滴下し、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶解、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で液性をpH9に調整した後、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(4-ピペリジニルメチル)ベンズアミドが2.65g黄色アモルファス■体として得られた。

【0171】

20

(7) 上記生成物2.65g、アセトニトリル25ml溶液、上述(2)の生成物3.3g、ヨウ化ナトリウム0.67g、炭酸カリウム1.85gの混合物を一晩加熱還流した。室温に冷後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム/メタノール=94/6）で精製して4-アミノ-N-[1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニルメチル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを3.8g白色アモルファス■体として得た。

【0172】

(8) 上記化合物3.8gの塩化メチレン40ml溶液に0℃攪拌下、トリフルオロ酢酸8mlを滴下した。室温下5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶解、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で液性をpH10に調整した後、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると■的物が1.65g白色アモルファス■体として得られた。

30

【0173】

参考例9：

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニルメチル]-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミドの製造：

【0174】

(1) 参考例8(5)の4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸の代わりに4-アミノ-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸を用い、参考例8(5)と同様に反応・処理して4-アミノ-N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミドを得た。

40

【0175】

(2~4) 上記生成物を参考例8(6~8)と同様に反応・処理して■的物を得た。

【0176】

実施例1：

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(3-シクロヘキセン-1-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造：

50

【0177】

(1) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド 1.0 g、3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 0.36 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.55 g、塩化メチレン 15 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム/メタノール=30/1）で精製し、粗製の■約物 1.12 g を淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して■約物のフマル酸塩 1/2 水和物を得た。融点 223-226℃（エタノールから再結晶）

10

【0178】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.8-1.15 (2H, m), 1.45-2.3 (17H, m), 2.50 (1H, m), 2.7-2.85 (3H, m), 2.99 (1H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.40 (1H, m), 5.6-5.74 (2H, m), 5.94 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.60 (2H, s), 7.66 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.7 Hz).

【0179】

(2) 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 35 g のエタノール 300 ml-水 15 ml 溶液中に 10%パラジウム炭素 3.0 g を加え、中圧下 (2.5~3.0 kgf/cm²) 4 時間接触還元を行なった。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。■体状の残渣をジエチルエーテルで摩砕、濾過、乾燥して 1-(4-ピペリジニルメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 24 g を■色■体として得た。

20

【0180】

(3) 上記生成物 1.0 g、3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 0.47 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.71 g、塩化メチレン 15 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、■体状の残渣を酢酸エチルで再結晶して、1-[1-(3-シクロヘキセン-1-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 0.68 g を■色結晶として得た。

30

【0181】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 0.95-1.20 (2H, m), 1.25-1.53 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.6-2.2 (14H, m), 2.33 (1H, m), 2.54 (1H, t, J=12.0 Hz), 2.61-2.82 (3H, m), 3.00 (1H, t, J=12.0 Hz), 3.44 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=12.8 Hz), 4.41 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.60-5.80 (2H, m).

40

【0182】

(4) 上記生成物 0.68 g の塩化メチレン 15 ml 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 15 ml を加え、更に 30 分攪拌した。溶媒などを減圧留去し、残渣をトルエンに溶解し、再度溶媒を減圧留去した。残渣を水に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で液性をアルカリ性に調整した後、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 0.3 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.32 g、塩化メチレン 15 ml を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

50

した。溶媒を減圧留去した後、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝30／1）で精製し、（1）と同様の■約物0.55 gを淡黄色油状物として得た。

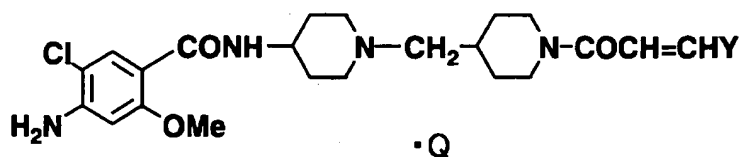
【0183】

実施例2～25：

実施例1（1）における3-シクロヘキセン-1-カルボン酸の代わりに対応するアクリル酸誘導体を用い、実施例1（1）と同様に反応・処理して下記化18で表される表3～表5の化合物を得た。

【0184】

【化18】



【0185】

【表3】

表3

実施例	Y	Q	融点(°C)	再結晶溶媒
2*	^c Pr	フマル酸	213-215	E
3*	Ph	フマル酸・3/4H ₂ O	200-204	E
4**	Cl	フマル酸・1/4H ₂ O	220-222	E







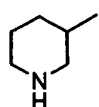
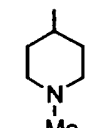
*：トランス

**：シス

【0186】

【表4】

表 3 の続き

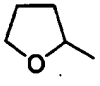
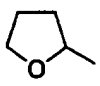
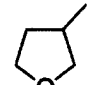
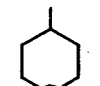
実施例	Y	Q	融点 (°C)	再結晶溶媒
5*	CO ₂ Et	フマル酸	205-206	E
6**	CONHMe	フマル酸・1/2E	167-168	E
7*	CONHPh	フマル酸・1/4H ₂ O	204	E
8*	COMe	フマル酸	222-225	E
9*	COPh	フマル酸	209-210	E
10*	OMe	フマル酸・1/2E	204-205	IP
11*		—	229-231	M-E
12*		1/4H ₂ O	205-207	M
13*		—	217-219	E
14*		—	220-222	M-E
15*		フマル酸・1/2H ₂ O	220-223	M-E
16*		2 フマル酸・1/2H ₂ O ・1/2IP	155-158	E-IP
17*		2 フマル酸・1/2H ₂ O	148-151	E
18*		2 フマル酸・1/4H ₂ O	148-151	E

*: トランス

【 0 1 8 7 】

【 表 5 】

表 3 の続き

実施例	Y	Q	融点(°C)	再結晶溶媒
19**		フマル酸	207-211(dec.)	E
20*		1/4H ₂ O	183-185	EA
21*		フマル酸	210-212(dec.)	E
22*		1/2H ₂ O	185(dec.)	EA-DIPE
23***	-CH=CH ₂	フマル酸・1/4H ₂ O	195-200(dec.)	E
24***	-CH=CHMe	—	201-202	E
25***	-(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	フマル酸	190-192(dec.)	E

*: トランス

**: シス

***: トランス/トランス

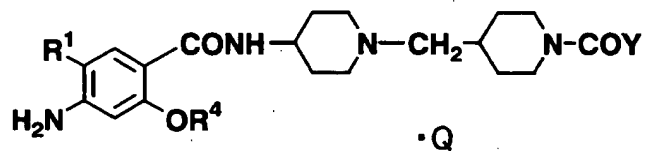
【0188】

実施例 26 ~ 37 :

実施例 1 (1) における 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸の代わりに対応するカルボン酸を用い、実施例 1 (1) と同様に反応・処理して下記化 (19) で表される表 6 の化合物を得た。




【0189】

【化19】



【0190】

【表 6】

実施例	R ¹	R ⁴	Y	Q	融点(°C)	再結晶溶媒
26	Cl	Me		フマル酸・1/4H ₂ O	229-232	E
27	Cl	Me		フマル酸	212-215	E
28	Cl	Me		フマル酸	218-221	E
29	Cl	Me	—C≡CH	フマル酸	182-184	E
30	Cl	Me	—C≡CMe	フマル酸	217-220	M
31	Cl	Et	—C≡CMe	—	201-203	EA
32	Br	Me	—C≡CMe	フマル酸	216-218	E
33	Cl	Me	—C≡CEt	フマル酸	211-213	E
34	Cl	Me	—C≡CPr	フマル酸・1/4H ₂ O	188-192	E
35	Cl	Me	—CH ₂ C≡CMe	3/2 フマル酸	187-189(dec.)	E
36	Cl	Me	—C(CH ₂) ₂ ≡CH	フマル酸・1/4H ₂ O	209-211	E
37	Cl	Me	—C(CH ₂) ₃ ≡CH	フマル酸	205-207	E

10

20

【0191】

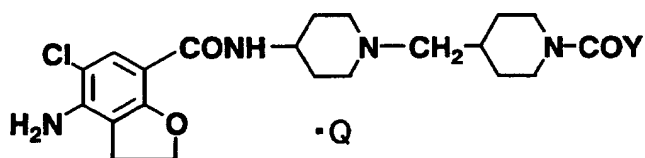
実施例 38～45：

実施例 1 (1) における 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸の代わりに対応するカルボン酸をおよび 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミドの代わりに 4-アミノ-5-クロロ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミドを用い、実施例 1 (1) と同様に反応・処理して下記化 20 で表される表 7 の化合物を得た。

30

【0192】

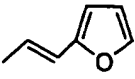
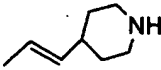



【化 20】



40

【0193】

【表 7】

実施例	Y	Q	融点(°C)	再結晶溶媒
38*	$-\text{CH}=\text{CH}^{\text{c}}\text{Pr}$	フマル酸	216-219	E
39*		1/4H ₂ O	223-225	EA
40*		2 フマル酸 ·1/4H ₂ O·1/2E	168-170	E
41		フマル酸	231-233	E
42		1/4H ₂ O	206-207	E
43		フマル酸·1/4H ₂ O	231-233	E
44	$-\text{C}\equiv\text{CMe}$	フマル酸	228-229	E
45	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$	フマル酸	211-214	E

*: トランス

実施例 46:

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[トランス-3-(4-ピペリジニル)アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミドの製造:

【0194】

(1) 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド 5.0 g、トランス-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アクリル酸 3.4 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.5 g、クロロホルム 50 ml の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[トランス-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジニル]アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド 7.0 g を淡黄色油状物として得た。

【0195】

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.0-1.2 (2H, m), 1.2-1.65 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.65-1.9 (5H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.4 (6H, m), 2.5-2.9 (5H, m), 3.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.8-4.28 (4H, m), 4.36 (2H, s), 4.62 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.29 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=6.5 Hz, 15.5 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5 Hz)

10

20

30

40

50

, 8.10 (1H, s).

【0196】

(2) 上記生成物 7.0 g のメタノール 7 ml 溶液中に室温下濃塩酸 7 ml をゆっくり加えた後、室温で 4 時間攪拌した。氷冷却下、液性を 48% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、油状の残渣を常法によりフマル酸で処理して■的物の 2 フマル酸塩 3/4 水和物を得た。融点 155-158℃ (エタノールから再結晶)

【0197】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.8-1.05 (2H, m), 1.4-1.65 (4H, m), 1.65-1.95 (6H, m), 1.95-2.2 (4H, m), 2.35-3.15 (8H, m), 3.2-3.32 (2H, m), 2.78 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.05 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.94 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.48 (1H, s), 6.54 (4H, s), 6.57 (1H, dd, J=6.0 Hz, 15.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=7.5 Hz).

【0198】

実施例 47:

N-[1-[1-[トランス-3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0199】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[トランス-3-(4-ピペリジニル)アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド 1.0 g、トリエチルアミン 0.3 g、塩化メチレン 15 ml の溶液中に氷冷却下、塩化アセチル 0.17 g を滴下し、同温度で 2 時間攪拌した。反応液を水、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、粗製の■的物 0.9 g を淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して■的物のフマル酸塩 1/2 水和物を得た。融点 222-223℃ (エタノールから再結晶)

【0200】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.8-1.4 (4H, m), 1.45-1.9 (9H, m), 1.99 (3H, s), 2.1-2.3 (4H, m), 2.40 (1H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 2.9-3.15 (2H, m), 3.7-3.95 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.3-4.5 (2H, m), 5.94 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.48 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J=6.5 Hz, 15.0 Hz), 6.60 (2H, s), 7.66 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.5 Hz).

【0201】

実施例 48:

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[トランス-3-(3-ピロリン-1-イル)アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミドの製造:

【0202】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(2-プロピオリル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド 0.38 g、3-ピロリン 73 mg、炭酸カリウム 0.36 g、アセトニトリル 10 ml の混合物を 8 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で

洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝30／1～10／1）で精製し、■約物0.4gをアモルファス■体として得た。

【0203】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.0–1.2 (2H, m), 1.4–2.2 (11H, m), 2.6–2.8 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.9–4.2 (6H, m), 4.31 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.83 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 5.84 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 8.08 (1H, s).

10

【0204】

実施例49:

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[トランス-3-(1-イミダゾリル)アクリロイル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0205】

プロピオール酸0.37gのN,N-ジメチルホルムアミド20mlの溶液中にN,N'-カルボニルジイミド0.85gを加え、室温で2時間攪拌した。4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド2.0gを反応液に加え、更に室温下16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解させ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝30／1）で精製し、■約物2.1gをアモルファス■体として得た。

20

【0206】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.15–1.35 (2H, m), 1.45–2.1 (7H, m), 2.1–2.3 (4H, m), 2.7–2.85 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.5–3.8 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.01 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.20 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 6.29 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, s).

30

【0207】

実施例50:

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニルメチル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0208】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニルメチル]ベンズアミド1.65gの塩化メチレン20mlとN,N-ジメチルホルムアミド10mlの溶液中に、0℃攪拌下、テトロン酸0.35gと1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.88gを順に加えた後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を水、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝94／6）で精製し、■約物1.3gが■色アモルファス■体として得られた。

40

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.11 (2H, m), 1.31 (2H, m), 1.62–1.94 (8H, m), 2.0 (3H, s), 2.15 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 2.63 (1H, m), 2.84 (2H,

50

b r. d, $J = 10.4$ Hz), 3.03 (1H, m), 3.32 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.52 (1H, b r. d, $J = 13.6$ Hz), 6.30 (1H, s), 7.73 (1H, b r. t), 8.11 (1H, s).

【0210】

上記フリー塩基は常法によりフマル酸で処理して■的物のフマル酸塩3/4水和物を得た。融点152℃(エタノールから再結晶)

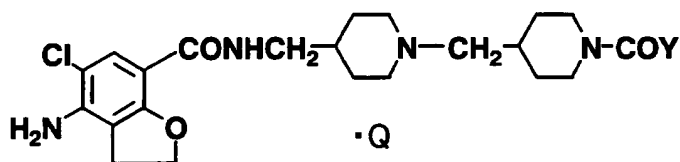
【0211】

実施例51～53:

実施例50における4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニルメチル]ベンズアミドの代わりに対応する4-アミノ-5-クロロ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニルメチル]-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミドと対応するカルボン酸を用い、実施例50と同様に反応・処理して下記化21で表される表8の化合物を得た。

【0212】

【化21】



20

【0213】

【表8】

実施例	Y	Q	融点(℃)	再結晶溶媒
51	$-\text{C}\equiv\text{CMe}$	フマル酸 $\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	166-167	E
52	$-\text{C}(\text{Me})\text{C}=\text{CH}_2$	アモルファス固体*		
53	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	フマル酸	139-141	EA

30

*: m/z 473, 475(MH^+)

製剤例1: 錠剤の製造

【0214】

【表9】

・ 4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド・フマル酸塩	5 g	
・ 乳糖	80 g	
・ トウモロコシデンプン	30 g	
・ 結晶セルロース	25 g	
・ ヒドロキシプロピルセルロース	3 g	10
・ 軽質無水ケイ酸	0.7 g	
・ ステアリン酸マグネシウム	1.3 g	

【0215】

上記成分を常法により混合、造粒し、1錠あたり145mgで打錠、1000錠を製する。

【0216】

製剤例2：カプセル剤の製造

20

【0217】

【表10】

・ 4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド・フマル酸塩	10 g	
・ 乳糖	160 g	
・ トウモロコシデンプン	22 g	
・ ヒドロキシプロピルセルロース	3.5 g	30
・ 軽質無水ケイ酸	1.8 g	
・ ステアリン酸マグネシウム	2.7 g	

【0218】

常法により、上記成分を混合、造粒し、顆粒200mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

【0219】

40

製剤例3：散剤の製造

【0220】

【表11】

・ 4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド・フマル酸塩	10 g
・ 乳糖	960 g
・ ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
・ 軽質無水ケイ酸	5 g

10

【0221】

常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

【0222】

製剤例4：注射剤の製造（1000アンプルあたり）

【0223】

【表12】

・ 4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド・フマル酸塩	10 g
・ ソルビトール	100 g
・ 注射用水	適量

20

全量 2000ml

【0224】

4-アミノ-N-[1-[1-(2-ブチノイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド・フマル酸塩およびソルビトールを注射用水の一部に溶解した後、残りの注射用水を加えて全量調製する。この溶液をメンブランフィルター（0.22μm）で濾過し、濾液を2mlアンプル中に充填し、次いでこれを121℃で20分間滅菌する。

30

【0225】

【発明の効果】

本発明の化合物は5-HT₄受容体に対して強力な親和性を示し、強い排便促進作用を示すことから、消化器系疾患（過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、モルヒネや抗精神薬等の薬剤誘発による便秘など）、中枢神経系疾患（精神分裂病、うつ病、記憶障害、不安など）、泌尿器系疾患（尿路閉塞、前立腺肥大などによる排尿障害）のような各種疾患や各種疾患の治療等に伴う種々の消化器機能異常（例えば、食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感など）の治療および予防に用いることができ、特に消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用である。

40

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 4

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 413/14

(72)発明者 吉田 直之

大阪府堺市御池台2丁目6番15-207号

(72)発明者 森影 幸子

大阪府吹田市山手町2丁目16番39号

(72)発明者 森影 一夫

大阪府吹田市山手町2丁目16番39号

(72)発明者 奥 盛子

大阪府松原市上田4-727-1-404

Fターム(参考) 4C054 AA01 CC06 DD01 EE01 FF30

4C063 AA03 BB03 BB08 CC10 CC54 CC75 CC76 CC78 CC92 DD04

DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA02 GA04 GA07 GA09 GA12 MA04

MA17 MA35 MA43 MA52 MA55 MA66 NA14 ZA05 ZA12 ZA16

ZA66 ZA72 ZA81 ZC14 ZC42

【要約の続き】

意味し、R⁴は水素原子等を意味し、R⁵およびR⁶は同一または異なって、それぞれ水素原子等を意味し、hは1、2または3を意味する。)を意味し、Xは低級アルケニル基、低級アルキニル基または-CH=CH-A(式中、Aはハロゲン原子、低級アルコシキカルボニル基等を意味する。)を意味し、mは0または1を意味する。ただし、mが0の場合には、Xの低級アルケニル基を除く。]

【選択欄】 なし

THIS PAGE BLANK (USPTO)